

Biyobenzerler

Erhan ERGİN¹, Nevin ORUÇ²

Manisa Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Manisa

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Biyolojik ajanlar ilaç dünyasının en hızlı gelişen sektörünü oluşturmaktadır. DNA çift heliks yapısının keşfinden sadece 20 yıl sonra Cohen ve Bayer 1973 yılında ilk rekombinant DNA teknolojisi denemelerini gerçekleştirmiştir (1). Teknolojideki bu buluş, ilaçlarda yeni bir jenerasyonun gelişmesine yardımcı olmuş ve 1982 yılında rekombinant insan insülininin ruhsatlandırılabilmesini ve tedaviye girmesini sağlamıştır. Bu gelişme sonrasında insan vücudunun moleküler mekanizmaları konusunda büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bu dönemde yeni protein moleküllerin bulunmasıyla ve bunların tedavide kullanılmasıyla hızlı bir gelişme sağlanmıştır (1).

Biyolojik ilaçlar (biyofarmasötikler), kimyasal bileşimler yerine biyolojik yöntemlerle (kontrollü gen ekspresyonu, rekombinant DNA teknolojisi, antikor üretim metodları vb) canlı organizmalardan elde edilen polipeptid ya da protein yapıda ürünlerdir (2,3).

Konvansiyonel ilaçlar canlı hücrede genellikle bir veya birkaç prosesi etkilerken epoetin gibi bir biyolojik ilaç pek çok genle etkileşime girerek etkisini gösterir. Boyut olarak tipik bir biyolojik ilaç konvansiyonel ilaçlardan 100-1.000 kat daha fazla büyüklüktedir. Buna örnek olarak konvansiyonel bir ilaç olan aspirin 190 Da (Dalton)'a denk gelirken biyolojik ilaçlar 19.000 Da (interferon-B gibi)'dan 20.000 kDa boyutuna ulaşabilmektedir (4-6) (Şekil 1) (Tablo 1).

Biyolojik ilaçlar kimyasal ilaçlara göre daha büyük, yapısı ve fizikokimyasal özellikleriyle kompleks yapıda olup saflaştır-

ma aşamaları da daha karmaşık ve uzun sürmektedir. Bu ilaçların üretimindeki aşamalardaki çok küçük bir değişiklik bile oluşan son ürünü değiştirebilir (5-7) (Şekil 2).

Bu ilaçlar arasında hormonlar [örn. büyüme hormonu, follikül stimüle edici hormon (FSH), insülin] büyüme faktörleri [örn. trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), sinir büyüme faktörü (NGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], sitokinler (örn. interferonlar, interleokinler, koloni stimüle edici faktör, eritropoetin), monoklonal antikorlar, aşılar, otolog-allojenik-ksenojenik hücre, doku ve organlar bulunmaktadır (8). Bu ilaçlar anemi, diyabet, kanser, hepatit, multipl skleroz ve pek çok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar yaklaşık yirmi yılı aşkın piyasada bulunmaktadır. 2016 yılına ulaşıldığında en çok satan 20 ilacın biyolojik ajan olması beklenmektedir. Pek çok birinci jenerasyon biyofarmasötüğün patent süresi bitmiş ya da bitmek üzeredir (9). Biyolojik ilaçların maliyetleri de yüksek olup pek çok ülkede sağlık sigorta sistemlerine önemli bir yük getirmekte ve daha ucuz ancak etkin ilaçlar arayışına neden olmaktadır. Biyobenzer olan ilaçlar ile daha fazla kişiye etkin ilaç ulaştırılabileceği ve maliyetin daha düşük olacağı düşünülmektedir.

Biyobenzer ürünler ise orijinal ürünlerin patent süresi doluktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır. Bu ilaçlar, referans ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler (6). Biyobenzer bir ilacın geliştirilmesi ve kullanıma girmesi için üretici firma yeni ürünün kalitesini, güvenliğini, etkinliğini, saflığını, potansını ispatlamalı ve ürün referans ürüne benzer olmalıdır. Ancak üretici

Tablo 1. Kimyasal ve biyoterapötiklerin karşılaştırılması (6)

Kimyasal ilaçlar	Biyoterapötikler
Küçük stabil moleküler yapı	Orta büyüklükte veya büyük moleküler yapı, stabilite daha zayıf
Genellikle doğada bulunmayan sentetik moleküller	İnsan vücudunda doğal olarak oluşan önemli proteinlere yapıca yakından benzer
Kimyasal reaksiyonlar aracılığıyla üretilir	İnsan, hayvan veya bakteri kaynaklı hücre kültürleri gibi, modifiye edilmiş yaşayan hücreler tarafından üretilir
Üretim sürecinde yaklaşık 50 kalite kontrol testi gereklidir	Üretim sürecinde yaklaşık 250 kalite kontrol testi gereklidir
Ürün birkaç günde üretilir	Uzun üretim döngüleri (günler, haftalar) gerekir
Çoğunlukla oda sıcaklığında stabildir	Biyoterapötiklerin stabilitesi daha düşüktür ve sıklıkla buzdolabında saklanmalıdır. Üretim ve saklama sırasında oluşabilecek sıcaklık değişiklikleri etkinlik ve/veya güvenlik üzerine önemli etkiler yapabilir
Başka uygulama yolları da olmakla birlikte, çok büyük sıklıkla ağızdan alınır.	Molekül büyüklüğü ve kompozisyonu nedeniyle sıklıkla enjeksiyonla uygulanır (ağızdan alınan proteinler, sistemik dolaşıma ve etki yerine ulaşmadan sindirim sisteminde parçalanır)

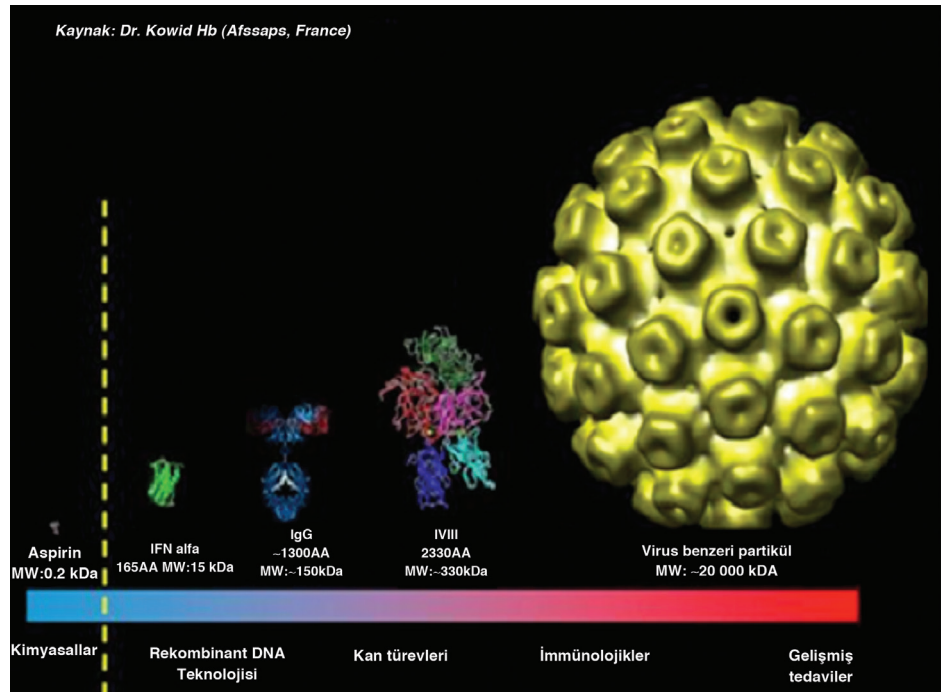
firmanın en kısa zamanda bu gereklilikleri ispatlayıp ürününe onay alması ve daha düşük fiyatta piyasanın kullanımına sürmesi beklenmektedir.

Biyoteknolojik ilaçların gelişmiş ülkelerde bile ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması, sağlık otoritelerini biyobenzer ilaçlar hakkında çeşitli düzenlemeler yapmaya zorunlu kılmıştır (10,11).

Biyobenzer Ürünlerin Ruhsatlandırmasındaki Düzenlemeler

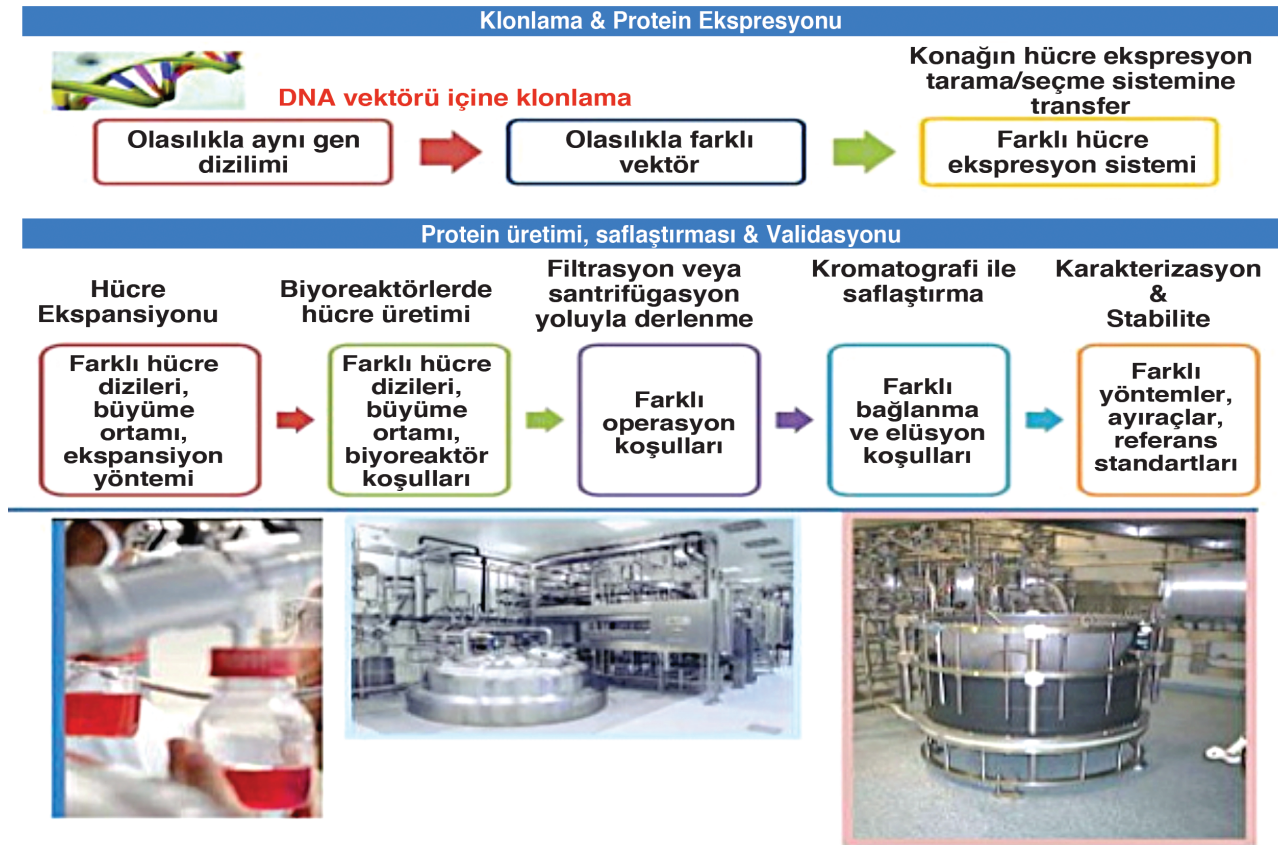
Konvansiyonel bir ilacın patent süresi bittiği zaman özdeş jenerik versiyonları geliştirilebilmektedir. Geleneksel jenerik bir ilacın ruhsat alarak piyasaya çıkması için, klinik etkinlik ve güvenlik çalışmalarına gerek olmaksızın, referans ilaçla biyoeşdeğerliliğinin gösterilmesi gerekir (12). Bu durumda jenerik ilacın üretilmesi daha kısa ve güvenli basamaklar içermektedir (5,6).

Ancak biyoteknolojik ajanların patent süreleri bittiği zaman özdeş kopyalarının yapılması teknik olarak mümkün gözükmemektedir. Bu ilaçların yapımı, stoklanması ve transportu sırasında oluşabilecek olumsuz şartlar proteinlerin denatü-



Şekil 1. Konvansiyonel ilaçlarla, biyolojik ilaçların boyutu (5)

rasyonu, agregasyonu veya degradasyonuna yol açarak terapötik sonucu etkileyebilir, etkinliği düşürebilir. Hatta aynı firmanın ürettiği biyolojik ilaç serileri arasında bile farklılıklar olabilir (13). Üretim protokolleri, genellikle biyofarmasötik ürünü ilk üreten firmanın özel bilgisi ve patentinde olduğu için, biyobenzer üreticisinin bu süreci taklit etmesi imkansızdır. Bu durum biyobenzer üretimini oldukça zorlaştırmaktadır, çünkü değişik üretim süreçleri son üründe yapısal farklılıklara neden olmaktadır. Bu değişiklikler, özellikle ilacın



Şekil 2. Biyobenzerler için ana hatlarıyla EMA kılavuzu (6)

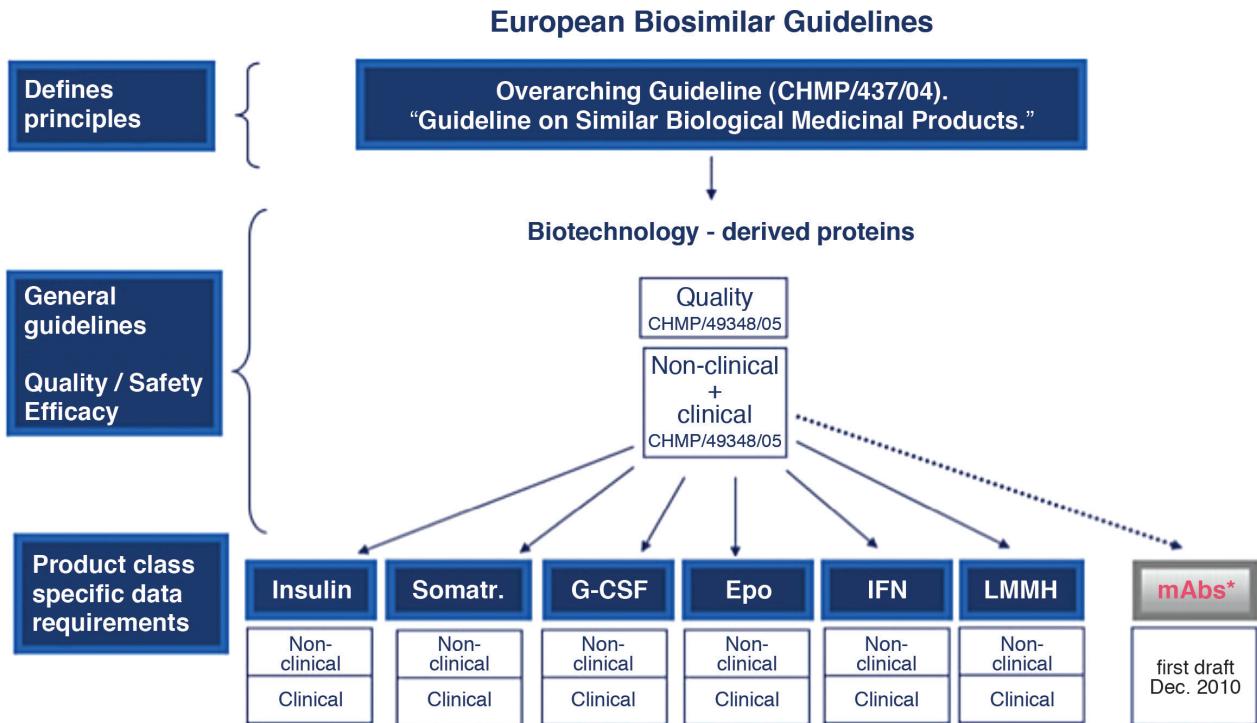
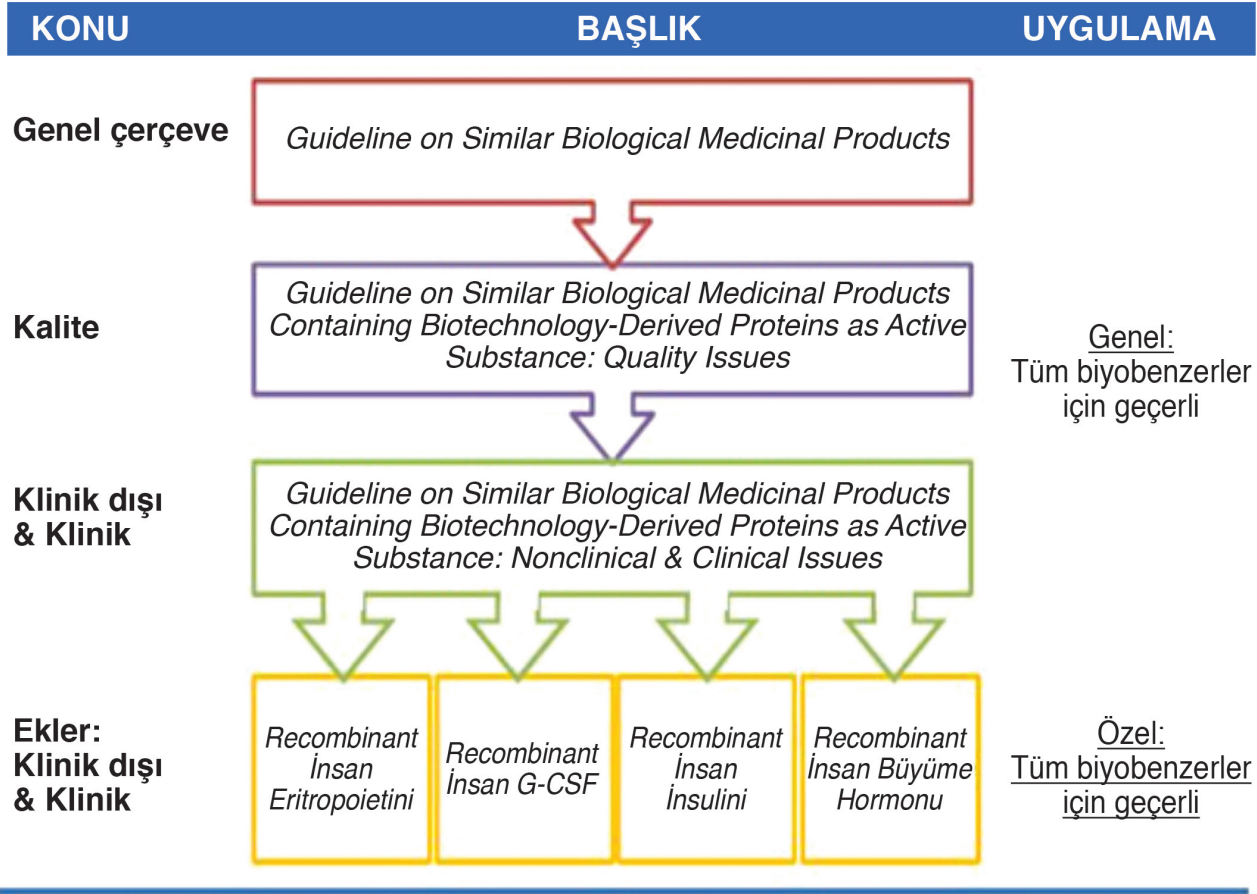
etkililiğin farklı olmasına ve daha da önemlisi, hastada zararlı immün cevapların tetiklenmesine neden olabilir. Biyobenzer üreticileri tamamen farklı bir üretim süreci kullanarak, orijinal ürünün özdeşini değil, benzerini üretebilirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar için biyojenerik kavramı yerine biyobenzer veya biyosimilars kavramının kullanılması benimsenmiştir.

Biyobenzer ürünlerin benzer ürün etkililiğini sağlamak, aşırı dozajın ve advers olayların önlenmesinde de önemlidir (12,14). Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA), biyobenzer ilaçları değerlendirmek üzere ilk kurulan düzenleyici sistemi oluşturmuştur (6,15) (Şekil 3). Bu ilaçların ruhsatlandırılmaları ile ilgili kurallar Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonisation, ICH)'nda geliştirilmiş olup basta ABD-FDA (Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi) ve AB-EMA (Avrupa İlaç Ajansı) olmak üzere tüm sağlık otoritelerince mevzuatlara yansıtılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzer ilaçların patent almasında EMA'ya benzer yaklaşımları desteklemektedir.

EMA gerekli yasal düzenlemeleri, yayımladığı ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk ruhsatlarını 2006 ve 2007 yıllarında vermeye başlamıştır. EMA'ya göre biyobenzer ürünün farmasötik formu, gücü ve veriliş yolu inovatif biyolojik ürünle aynı olmalıdır. Kıyaslanabilirlik; hem kalite, hem etkililik ve güvenlik açısından gösterilmelidir (3).

Bu kılavuzlara göre biyobenzer ilaçların kalitesinin karşılaştırılması; son biyobenzer ürünle yapılmalı ve bu ürünün aktivitesi, saflığı ve fizikokimyasal karakterizasyonu gösterilmelidir. Etkinliğin karşılaştırılması; pre-klinik in vitro ve in vivo çalışmalarla değerlendirilmelidir. Ayrıca toksisite açısından oluşabilecek farklılıkları tespit etmek için yeterli sürede farklı doz uygulayarak toksikolojik çalışmalar yapılmalıdır (5,6).

Klinik etkililiğin karşılaştırılması; klinik farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarla başlamalı, takiben 2 veya 3 kollu klinik etkililik çalışmaları yapılmalıdır (6). Klinik güvenlik açısından yan etki profili ve immunojenisite karşılaştırmalı klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir, ayrıca farmakovijilans ve risk yönetim planları da sağlanmalıdır (3).



Şekil 3. Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA) düzenleyici sistemi (6)

Tablo 2. Referans ilaca göre geliştirilen biyobenzerlerin onaylanma ve geri çekilme tarihleri (3)

Ticari Ad	Jenerik/Ortak Ad	Firma	Referans Ürün	Karar	Karar Tarihi
Omnitrope®	Somatropin	Sandoz	Genotropin®	Onaylanmış	Nisan 12, 2006
Valtropin®	Somatropin	BioPartners	Humatrope®	Onaylanmış	Nisan 24, 2006
Alpheon®	Interferon alfa-2a	BioPartners	Roferon-A®	Reddedilmiş	Haziran 28, 2006
Binocrit® Epoetin alpha Hexal® Abseamed®	Epoetin alfa	Sandoz	Eporex®	Onaylanmış	Augustos 28, 2007
Retacrit® Silapo®	Epoetin zeta	Hospira	Eporex®	Onaylanmış	Aralık 18, 2007
Insulin Rapid Marvel	Soluble insulin	Marvel	Humulin®	Geri çekilmiş	Ocak 16, 2008
Insulin Long Marvel	Isophane insulin	Marvel	Humulin	Geri çekilmiş	Ocak 16, 2008
Insulin 30/70 Mix Marvel	Biphasic insulin	Marvel	Humulin®	Geri çekilmiş	Ocak 16, 2008
Tevagrastim® Ratiograstim® Filgrastim Ratiopharm® Biograstim®	Filgrastim	Teva Ratiopharm Ratiopharm CT Arzneimittel	Neupogen®	Onaylanmış	Eylül 18, 2008
Zarzio® Filgrastim Hexal®	Filgrastim	Sandoz Hexal	Neupogen®	Onaylanmış	Şubat 6, 2009

Kaynak: EMA websitesi ve firma basın bültenleri.

Ülkemizde biyoteknolojik ürünler olan, immünolojik ürünler ve kan ürünlerinin ruhsatlandırma işlemleri Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün Biyolojik Ürünler Şubesi tarafından yürütülmektedir. Ruhsatlandırma işlemleri ise Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda gerçekleştirilmektedir (16).

Piyasada Mevcut Biyobenzer İlaçlar

Şu anda, sadece ABD ilaç pazarında 200 civarında biyoteknolojik ürün bulunmaktadır, 300 civarında ürün de klinik test aşamasındadır. 2010 yılında, dünyada ilk kez ruhsat alan ilaçların yaklaşık %50'sinin, biyoteknoloji ürünü olduğu belirtilmektedir. Dünyada referans ilaca göre geliştirilen biyobenzer ilaçların onaylanma ve geri çekilme tarihleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Romatoid artrit (RA)'in tedavisi için 1999'da ilk kez infliximab'ın biyobenzeri olan IgG1kimerik insan-fare monoklonal antikor (CT-P13) geliştirilmiştir. CT-P13 infliximab ile aynı sekans ve aynı tip hücre soyundan üretilmiştir. Biyolojik ve farmakolojik karakteristikleri ile affiniteleri ve bağlanma spesifiteleri invitro ve in vivo farmakodinamikleri yüksek bir şekilde benzerlik gösterir. RA'li hastalarda faz 3 deneylerde,

Program Evaluating the Autoimmune Disease Investigational Drug CT-P13 in RA Patients (PLANETRA) (İlaç olarak CT-P13'ün RA'li hastalarda ve otoimmün hastalıklarda araştırıldığı ve değerlendirme programı)'nın içerdiği küçük sayılı randomize klinik çalışmalarda klinik etkinliği innovator infliximab'a göre eşdeğer gösterilmiştir. Metotreksat (MTX) kullanılmasına rağmen aktif RA'li 606 hastayı içeren bu çalışmada MTX'a ilave olarak CT-P13 kullanılmış ve diğer kolda ise MTX'a ilave olarak infliximab kullanılmış ve 30 haftalık izlem sonunda ise her iki koldaki ilaçların etkinliği eşdeğer bulunmuştur (ACR20; %61'e %59; %95 CI -6 ya 10%) Her iki grup arasında immunogenetik veya güvenlik açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (17,18).

Biyoteknolojik ürünlerin biyobenzerleri bir çok ülkede ruhsat alarak kullanımda yer almıştır. Bu biyobenzer ajanlardan bazıları da ülkemizde ruhsatlandırılarak kullanımda yer almaya başlamıştır. Yeni biyobenzer ürünlerin mevcut tedavilere yanıt vermeyen inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanımda yer alması beklenmektedir. İster biyolojik ister biyobenzer farmasötik ajan kullanılsın "Hastalık yok, hasta vardır" yaklaşımı ile tedavi sürecinde hasta özenle izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kanzık İ, TFD-KFÇG E-bülten; 59, Mayıs 2012. <http://www.tfd-kfcg.org>
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (E.T.:06.06.2011)
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (E.T.:06.06.2011)
4. Crommelin DJA, Storm G, Verrijck R, et al. Shifting paradigms: biopharmaceutical versus low molecular weight drugs. Int J Pharm 2003; 266:3-16.
5. Sardaş S, Akgül V. Biyobenzer ürünlerle ilgili global toksisite sorunları. Türk Toksikoloji Derneği e-bülten, Sayı 38, 2014.
6. Crommelin DJ1, Storm G, Verrijck R, et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. J Clin Anal Med 2012;3(2): 251-6.
7. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006; 21 (Suppl 5):4-8.
8. Sims J. Assessment of biotechnology products for therapeutic use. Toxicol Lett 2001; 120:59-66.
9. Avidor Y, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. South Med J 2003; 96:1174-86.
10. Walsh G. Second-generation biopharmaceuticals. Eur J Pharm Biopharm 2004; 58:185-96.
11. Schellekens H. When biotech proteins go of-patent. Trends Biotechnol 2004; 22:406-10.
12. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharmaceuticals. Eur J Hosp Pharm Sci 2005; 11:11-7.
13. Schellekens H, Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. J Neurol 2004; 251:114-9.
14. Declerck P. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. Drug Saf 2007; 30:1087-92.
15. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf (E.T.: 08.06.2011).
16. http://212.174.130.226/Default.aspx?sayfa=biyolojik_mevzuat&lang=tr-TR&thelawtype=6&thelawId=64 (E.T.:11.06.2011).
17. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANET-RA study. Ann Rheum Dis 2013; 72:1613-20.
18. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1605-12.



SOKRATES
(MÖ 469-MÖ 399)

Eğitimin pahalı olduğunu düşünüyorsanız, cehaletin bedelini hesaplayın.